



Roma, 05.05.2020

Ufficio: DOR/PF
Protocollo: 202000004394/AG
Oggetto: AIFA – determina 28.4.2020 – modifica determina 17 marzo rimborsabilità SSN farmaci trattamento COVID-19

Circolare n. 12211

SS

8.4

IFO SI

AI PRESIDENTI DEGLI ORDINI
DEI FARMACISTI

e p.c.

AI COMPONENTI IL COMITATO
CENTRALE DELLA F.O.F.I.

LORO SEDI

**AIFA- Modifica della determina n. 258 del 17 marzo 2020 sulla
rimborsabilità SSN dei medicinali
per il trattamento dei pazienti affetti da COVID-19.**

Con riferimento alla circolare federale n. 12065 del 20 marzo u.s., si informa che l'AIFA, con determina del 28 aprile u.s., pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n. 112 del 2.5.2020 (cfr all. 1), ha modificato le condizioni di prescrizione e dispensazione, anche in regime domiciliare, dei medicinali cloroquina, idrossicloroquina, lopinavir/ritonavir, darunavir/cobicistat, darunavir/ritonavir, a totale carico del Servizio sanitario nazionale, per i soggetti affetti da infezione da SARS-CoV2 (COVID-19) ai sensi della determina direttoriale n. 258 del 17 marzo 2020.

Tenuto conto dell'evolversi della situazione epidemiologica, della mancanza di farmaci autorizzati per il trattamento dell'infezione da SARS-CoV2 (COVID-19), della necessità di rendere fruibili, attraverso un continuo aggiornamento, tutte le informazioni progressivamente disponibili riguardo alla sicurezza e all'efficacia dei trattamenti, nonché di adottare con procedura urgente provvedimenti atti a non ostacolare l'accesso ad alcuni medicinali già presenti in protocolli nazionali e internazionali, l'AIFA ha stabilito quanto segue:

Federazione Ordini Farmacisti Italiani

00185 ROMA – VIA PALESTRO, 75 – TELEFONO (06) 4450361 – TELEFAX (06) 4941093

CODICE FISCALE n° 00640930582

PEC: posta@pec.fofi.it e-mail: posta@fofi.it – sito: www.fofi.it

- i medicinali a base di cloroquina, idrossicloroquina, lopinavir/ritonavir, darunavir/cobicistat, darunavir, ritonavir sono a totale carico del Servizio sanitario nazionale per il trattamento dei pazienti affetti da infezione da SARS-CoV2 (COVID-19), nel rispetto delle condizioni per essi indicate nelle schede dei rispettivi farmaci pubblicate e continuamente aggiornate sul sito dell'Agenzia (cfr all. 2);
- l'uso off label dei sopracitati farmaci è consentito unicamente nell'ambito del piano nazionale di gestione dell'emergenza COVID-19 e nel rispetto degli elementi riportati nelle suddette schede pubblicate sul sito dell'AIFA;
- salvo diverse indicazioni pubblicate tramite le schede suddette, le modalità di dispensazione dei suddetti farmaci possono essere stabilite a livello di ogni singola regione;
- è fatto obbligo alla struttura prescrittrice di trasmettere all'AIFA i dati relativi ai pazienti trattati con i medicinali in questione, con la sollecitudine consentita dall'attuale momento di emergenza;
- sono abrogati l'allegato 1 e le altre disposizioni della determina direttoriale n. 258 del 17 marzo 2020 (cfr circolare 12065) incompatibili con la nuova determina.

Cordiali saluti.

IL SEGRETARIO
(Dr. Maurizio Pace)

IL PRESIDENTE
(On. Dr. Andrea Mandelli)

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

DETERMINA 28 aprile 2020

Modifica della determina n. 258 del 17 marzo 2020, recante «Rimborsabilità a carico del Servizio sanitario nazionale dei medicinali clorochina, idrossiclorochina, lopinavir/ritonavir, darunavir/cobicistat, darunavir, ritonavir per il trattamento anche in regime domiciliare dei pazienti affetti da infezione da SARS-CoV2 (COVID-19)». (Determina n. DG/484/2020). (20A02432)

(GU n.112 del 2-5-2020)

IL DELEGATO DEL DIRETTORE GENERALE

Visti gli articoli 8 e 9 del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300;

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n. 326, che istituisce l'Agenzia italiana del farmaco (AIFA);

Vista la legge 23 dicembre 1978, n. 833, istitutiva del Servizio sanitario nazionale;

Visto il decreto-legge 18 settembre 2001, n. 347, convertito, con modificazioni, dalla legge 16 novembre 2001, n. 405, che reca «Interventi urgenti in materia di spesa sanitaria»;

Visto il decreto del Presidente del Consiglio dei ministri del 12 gennaio 2017 recante «Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'art. 1, comma 7 del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502»;

Visto il decreto del Ministro della salute, di concerto con il Ministro della funzione pubblica e il Ministro dell'economia e delle finanze, 20 settembre 2004, n. 245, e successive modificazioni, recante norme sull'organizzazione e il funzionamento AIFA, a norma dell'art. 48, comma 13 del decreto-legge n. 269 del 2003, citato, come modificato dal decreto 29 marzo 2012, n. 53, del Ministro della salute, di concerto con i Ministri per la pubblica amministrazione e la semplificazione e dell'economia e delle finanze;

Visto il regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale dell'AIFA, adottato dal consiglio di amministrazione con deliberazione 8 aprile 2016, n. 12;

Visto il decreto del Ministro della salute del 15 gennaio 2020, con cui il dott. Nicola Magrini è stato nominato direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco e il relativo contratto individuale di lavoro sottoscritto in data 2 marzo 2020 e con decorrenza in pari data;

Vista la comunicazione del 9 aprile 2020, con cui, in sostituzione della precedente delega di cui alla comunicazione del 6 aprile 2020, il direttore generale, perfettamente consapevole degli atti posti in essere dall'Agenzia italiana del farmaco, ha delegato il dott. Domenico Di Giorgio a firmare, in suo nome e conto, gli atti relativi a tutti i provvedimenti in corso fino alla durata della assenza/indisponibilità del direttore stesso, ai sensi dell'art. 10, comma 4 del decreto ministeriale 20 settembre 2004, n. 245;

Visto il decreto del Ministro della salute 20 settembre 2004 che ha costituito la Commissione consultiva tecnico-scientifica (CTS) dell'AIFA;

Visto il decreto del Ministro della salute 20 settembre 2018 che ha

ricostituito la Commissione consultiva tecnico-scientifica (CTS) dell'AIFA;

Vista la delibera del Consiglio dei ministri del 31 gennaio 2020, con la quale e' stato dichiarato, per sei mesi, lo stato di emergenza sul territorio nazionale relativo al rischio sanitario connesso all'insorgenza di patologie derivanti da agenti virali trasmissibili;

Visto il decreto-legge 23 febbraio 2020, n. 6, recante «Misure urgenti in materia di contenimento e gestione dell'emergenza epidemiologica da COVID-19» e, in particolare, l'art. 3;

Visto il decreto del Presidente del Consiglio dei ministri 23 febbraio 2020, recante «Disposizioni attuative del decreto-legge 23 febbraio 2020, n. 6, recante misure urgenti in materia di contenimento e gestione dell'emergenza epidemiologica da COVID-19», pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 45 del 23 febbraio 2020;

Visto il decreto del Presidente del Consiglio dei ministri 25 febbraio 2020, recante «Ulteriori disposizioni attuative del decreto-legge 23 febbraio 2020, n. 6, recante misure urgenti in materia di contenimento e gestione dell'emergenza epidemiologica da COVID-19», pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 47 del 25 febbraio 2020;

Visto il decreto del Presidente del Consiglio dei ministri 1° marzo 2020, recante «Ulteriori disposizioni attuative del decreto-legge 23 febbraio 2020, n. 6, recante misure urgenti in materia di contenimento e gestione dell'emergenza epidemiologica da COVID-19», pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 52 del 1° marzo 2020;

Visto il decreto del Presidente del Consiglio dei ministri 4 marzo 2020, recante «Ulteriori disposizioni attuative del decreto-legge 23 febbraio 2020, n. 6, recante misure urgenti in materia di contenimento e gestione dell'emergenza epidemiologica da COVID-19, applicabili sull'intero territorio nazionale», pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 55 del 4 marzo 2020;

Visto il decreto del Presidente del Consiglio dei ministri 8 marzo 2020, recante «Ulteriori disposizioni attuative del decreto-legge 23 febbraio 2020, n. 6, recante misure urgenti in materia di contenimento e gestione dell'emergenza epidemiologica da COVID-19», pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 59 dell'8 marzo 2020;

Visto il decreto del Presidente del Consiglio dei ministri 9 marzo 2020, recante «Ulteriori disposizioni attuative del decreto-legge 23 febbraio 2020, n. 6, recante misure urgenti in materia di contenimento e gestione dell'emergenza epidemiologica da COVID-19, applicabili sull'intero territorio nazionale» pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 62 del 9 marzo 2020;

Visto il decreto del Presidente del Consiglio dei ministri 11 marzo 2020, recante «Ulteriori disposizioni attuative del decreto-legge 23 febbraio 2020, n. 6, recante misure urgenti in materia di contenimento e gestione dell'emergenza epidemiologica da COVID-19, applicabili sull'intero territorio nazionale» pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 64 dell'11 marzo 2020;

Visto il decreto-legge 17 marzo 2020, n. 18, recante «Misure di potenziamento del Servizio sanitario nazionale e di sostegno economico per famiglie, lavoratori e imprese connesse all'emergenza epidemiologica da COVID-19» pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 70 del 17 marzo 2020;

Vista l'ordinanza 20 marzo 2020 recante «Ulteriori misure urgenti in materia di contenimento e gestione dell'emergenza epidemiologica da COVID-19, applicabili sull'intero territorio nazionale» pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n. 73 del 20 marzo 2020;

Vista l'ordinanza 22 marzo 2020 «Ulteriori misure urgenti in materia di contenimento e gestione dell'emergenza epidemiologica da COVID-19, applicabili sull'intero territorio nazionale» pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n. 75 del 22 marzo 2020;

Visto il decreto del Presidente del Consiglio dei ministri 22 marzo 2020 «Ulteriori disposizioni attuative del decreto-legge 23 febbraio 2020, n. 6, recante misure urgenti in materia di contenimento e gestione dell'emergenza epidemiologica da COVID-19, applicabili sull'intero territorio nazionale» pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 76 del 22 marzo 2020;

Vista la dichiarazione dello stato di pandemia dichiarato dall'Organizzazione mondiale della sanità in data 11 marzo 2020;

Vista la determina direttoriale n. 256 dell'11 marzo 2020 di costituzione dell'Unità di crisi per il contrasto e il contenimento della diffusione del virus da COVID-19 presso questa agenzia, al fine di adottare le misure di gestione della predetta emergenza, coerentemente con i compiti e le funzioni istituzionali di cui al citato art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269;

Vista la determina direttoriale n. 258 del 17 marzo 2020, pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n. 69 del 17 marzo 2020, avente ad oggetto la rimborsabilità a carico del Servizio sanitario nazionale dei medicinali cloroquina, idrossicloroquina, lopinavir/ritonavir, darunavir/cobicistat, darunavir, ritonavir per il trattamento anche in regime domiciliare dei pazienti affetti da infezione da SARS-CoV2 (COVID-19);

Considerati l'evolversi della situazione epidemiologica, il carattere particolarmente diffusivo dell'epidemia e l'incremento dei casi sul territorio nazionale;

Considerata la mancanza di farmaci autorizzati per il trattamento dell'infezione da SARS-CoV2 (COVID-19) sia in Italia sia nel resto del mondo nonché la non applicabilità della legge 23 dicembre 1996, n. 648, di conversione del decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, recante misure per il contenimento della spesa farmaceutica e la ridetermina del tetto di spesa per l'anno 1996, per mancanza dei requisiti regolatori dalla stessa richiesti;

Ritenuto indispensabile rendere fruibili in modo continuo tutte le informazioni progressivamente disponibili riguardo alla sicurezza e all'efficacia dei trattamenti per l'infezione da SARS-CoV2 e di adattare, in relazione ad esse, le decisioni relative ai farmaci in un processo di aggiornamento continuo;

Ritenuto di dover adottare con procedura urgente provvedimenti atti a non ostacolare l'accesso ad alcuni medicinali già presenti in protocolli nazionali e internazionali;

Ritenuto di dover predisporre delle schede che rendano espliciti gli indirizzi terapeutici entro cui è possibile prevedere un uso corretto e sicuro nell'ambito dell'emergenza sanitaria COVID-19, in cui siano riportate in modo chiaro le prove di efficacia e sicurezza disponibili, le interazioni e le modalità d'uso raccomandabili;

Ritenuto di dover condividere le schede prodotte con il Comitato tecnico-scientifico identificato dalla Protezione civile nell'ambito del piano nazionale di gestione dell'emergenza COVID-19;

Ritenuto di dover adottare una procedura urgente e flessibile, in relazione alle progressive evidenze, per la modifica e l'aggiornamento delle suddette schede, pubblicate sul sito istituzionale di AIFA alla pagina <https://www.aifa.gov.it/emergenza-covid-19>

Tenuto conto delle decisioni assunte dalla Commissione tecnico-scientifica dell'AIFA in data 2 aprile 2020 e in data 6 aprile 2020;

Ritenuto necessario e urgente, pertanto, modificare le condizioni di prescrizione e dispensazione, anche in regime domiciliare, dei medicinali cloroquina, idrossicloroquina, lopinavir/ritonavir, darunavir/cobicistat, darunavir/ritonavir, a totale carico del Servizio sanitario nazionale, per i soggetti affetti da infezione da SARS-CoV2 (COVID-19) ai sensi della determina direttoriale n. 258 del 17 marzo 2020;

Tenuto conto che la somministrazione di tali farmaci a soggetti affetti da infezione da SARS-CoV2 (COVID-19) rientra in un uso off label, che richiede necessariamente il consenso del paziente;

Ritenuta, inoltre, necessaria la comunicazione ad AIFA dei dati relativi al monitoraggio dei suddetti farmaci, seppure con la sollecitudine permessa dall'attuale momento di emergenza sanitaria;

Determina:

Art. 1

1. I medicinali a base di cloroquina, idrossicloroquina, lopinavir/ritonavir, darunavir/cobicistat, darunavir, ritonavir sono a totale carico del Servizio sanitario nazionale per il trattamento dei pazienti affetti da infezione da SARS-CoV2 (COVID-19), nel

rispetto delle condizioni per essi indicate nelle schede dei rispettivi farmaci pubblicate e continuamente aggiornate sul sito dell'Agenzia.

2. L'uso off label dei sopracitati farmaci e' consentito unicamente nell'ambito del piano nazionale di gestione dell'emergenza COVID-19 e nel rispetto degli elementi riportati nelle schede.

3. Le schede pubblicate sul sito dell'Agenzia alla pagina <https://www.aifa.gov.it/emergenza-covid-19> sono parte integrante del presente provvedimento, a far data dal momento della loro pubblicazione o del loro aggiornamento.

4. I contenuti delle schede potranno essere aggiornati attraverso la pubblicazione sul sito istituzionale dell'AIFA alla pagina <https://www.aifa.gov.it/emergenza-covid-19>

Art. 2

Salvo diverse indicazioni pubblicate tramite le schede suddette, le modalita' di dispensazione dei suddetti farmaci possono essere stabilite a livello di ogni singola regione.

Art. 3

E' fatto obbligo alla struttura prescrittrice di trasmettere all'AIFA i dati relativi ai pazienti trattati con i medicinali di cui all'art. 1, con la sollecitudine consentita dall'attuale momento di emergenza.

Art. 4

L'allegato 1 e le altre disposizioni della determina direttoriale n. 258 del 17 marzo 2020 incompatibili con il presente provvedimento sono abrogate.

Art. 5

La presente determina ha validita' per tutta la durata dello stato di emergenza sul territorio nazionale, fino a nuova determina dell'AIFA.

Art. 6

La presente determina ha effetto dal giorno successivo alla pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana.

Roma, 28 aprile 2020

Il delegato del direttore generale: Di Giorgio

Azitromicina nella terapia dei pazienti adulti con COVID-19

In considerazione dell'assenza di terapie di provata efficacia per COVID-19, si ritiene indispensabile fornire ai clinici elementi utili ad orientare la prescrizione e a definire, per ciascun farmaco utilizzato, un rapporto fra i benefici e i rischi sul singolo paziente.

Inquadramento Azitromicina (compresse da 500mg o polvere per sospensione orale alla concentrazione di 200 mg/5ml) è un antibiotico della famiglia dei macrolidi, autorizzato per il trattamento di infezioni delle alte e basse vie respiratorie, infezioni odontostomatologiche, infezioni della cute e dei tessuti molli, uretriti non gonococciche, ulcere molli. Il dosaggio indicato è 500 mg al giorno per 3 giorni consecutivi.	
Perché alcune fonti indicano il farmaco come utile nella cura di COVID-19?	Razionale La proprietà antibatterica dei macrolidi deriva dalla loro interazione con il ribosoma batterico e la conseguente inibizione della sintesi proteica. Esistono prove che i macrolidi esercitano effetti benefici nei pazienti con malattie polmonari infiammatorie oltre alla loro capacità di inibire la replicazione dei batteri patogeni. Studi <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> hanno dimostrato che i macrolidi mitigano l'infiammazione e modulano il sistema immunitario; in particolare essi si sono mostrati in grado di causare la <i>downregulation</i> delle molecole di adesione della superficie cellulare, ridurre la produzione di citochine proinfiammatorie, stimolare la fagocitosi da parte dei macrofagi alveolari e inibire l'attivazione e la mobilitazione dei neutrofili. Il meccanismo con cui i macrolidi esercitano questi effetti antinfiammatori e immunomodulatori non è ben noto.
Quali prove di efficacia e sicurezza abbiamo a disposizione?	Studi clinici Un'analisi retrospettiva su 408 pazienti con batteriemia da pneumococco identificati nel corso di 10 anni a partire dall'isolamento microbiologico ha evidenziato una riduzione della mortalità ospedaliera nei pazienti in cui ad un beta lattamico è stato associato un macrolide (non sono note via di somministrazione, dosaggio e durata del trattamento) rispetto ai trattati senza macrolide. Gli autori evidenziano i numerosi limiti metodologici del confronto e concludono sulla necessità di uno studio prospettico. Nessuna conclusione può essere tratta rispetto al motivo di questa differenza; la possibilità che esista un effetto che va al di là di quello antibatterico è una delle tante ipotesi perseguibili. In un RCT versus placebo, la claritromicina somministrata per via endovenosa per 3 giorni, in aggiunta alla restante terapia antibiotica, in 200 pazienti con polmonite e sepsi associata al ventilatore meccanico ha ridotto il tempo di ventilazione meccanica, ma non ha avuto alcun impatto sulla mortalità. Un'analisi post hoc dei dati di uno RCT (LARMA trial) su 235 pazienti in ARDs con <i>Acute Lung Injury</i> (ALI) ha permesso di osservare che i 47 pazienti che avevano assunto un macrolide (non è noto per quale via, a quale dose e per quanto tempo) presentavano una riduzione della mortalità a 3 mesi rispetto a coloro che assumevano altri antibiotici.

	Anche in questo caso si tratta di dati preliminari associati ad un elevato numero di confondenti che non consentono di trarre alcuna conclusione. I macrolidi, a causa di possibili effetti antinfiammatori e forse antivirali, sono stati studiati in pazienti con gravi infezioni respiratorie virali (RVI), ma con risultati incoerenti. In un RCT in aperto di pazienti ospedalizzati con influenza (n=107), la terapia di associazione precoce con claritromicina, naprossene e oseltamivir è stata associata alla riduzione della mortalità e della durata del ricovero in ospedale rispetto alla monoterapia con oseltamivir. D'altra parte, in uno studio osservazionale multicentrico (n=733), i macrolidi non sono stati associati a una migliore sopravvivenza in pazienti in condizioni critiche con influenza A (H1N1) pdm09. In un RCT, in cui 50 pazienti adulti ricoverati in ospedale per una infezione da virus influenzale sono stati randomizzati a ricevere oseltamivir e azitromicina o solo oseltamivir, entrambi per 5 giorni, le citochine pro-infiammatorie sono diminuite più rapidamente nel gruppo oseltamivir-azitromicina, ma senza alcuna differenza fra i due gruppi nella clearance virale. In uno studio osservazionale retrospettivo condotto in Arabia Saudita su 349 pazienti con MERS non si è osservata alcuna differenza in termini di mortalità a 90 giorni e di clearance virale fra coloro che hanno assunto macrolidi durante il ricovero rispetto a coloro che non li hanno assunti. Anche in questo caso i dati sono da considerare preliminari per i limiti metodologici del tipo di studio. Per quanto riguarda la COVID-19, l'unica evidenza attualmente disponibile riguarda i risultati preliminari di un recentissimo studio, condotto in Francia su pazienti ricoverati affetti da COVID-19 asintomatici, sintomatici con disturbi a carico delle alte vie respiratorie o sintomatici con disturbi alle basse vie respiratorie con caratteristiche non meglio precisate. Si tratta di uno studio a braccio singolo in cui a 20 pazienti è stata somministrata idrossiclorochina in confronto a una coorte controllo costituita da 16 pazienti che non assumevano il farmaco. In alcuni pazienti del gruppo che ha assunto idrossiclorochina, a giudizio clinico, è stata aggiunta azitromicina (6/20 pazienti) per la prevenzione delle sovrainfezioni batteriche. In tale analisi preliminare, gli autori hanno osservato una percentuale più elevata di <i>clearance</i> virale (esito primario dello studio) nei pazienti che avevano assunto azitromicina e idrossiclorochina rispetto a quelli trattati con la sola idrossiclorochina. La forza e l'attendibilità del dato tuttavia vengono messe in discussione da importanti criticità metodologiche: studio non randomizzato, bassa numerosità campionaria complessiva (n=36), numero estremamente piccolo dei soggetti esposti ad azitromicina (n=6), numero relativamente elevato - 6/26 - di persi al follow-up). Infine, un recentissimo report relativo ad un piccolo studio francese, ha mostrato che su 11 pazienti con COVID-19 ricoverati consecutivamente e trattati con idrossiclorochina più azitromicina secondo lo stesso schema posologico usato da Gautret et al., uno è deceduto, 2 sono stati trasferiti in terapia intensiva, in uno il trattamento è stato interrotto per l'allungamento dell'intervallo QT. Dei 10 pazienti sopravvissuti, 8 erano ancora positivi per SARS-CoV2 5-6 giorni dopo l'inizio del trattamento. A fronte delle suddette incertezze in termini di beneficio, si ritiene utile sottolineare il rischio potenziale del prolungamento dell'intervallo QT indotto dall'associazione dei due farmaci (in particolare in presenza di fattori di rischio noti).
Per quali pazienti è eventualmente raccomandabile?	Linee di indirizzo per l'uso terapeutico La mancanza di un solido razionale e l'assenza di prove di efficacia nel trattamento di pazienti COVID-19 non consente di raccomandare l'utilizzo dell'azitromicina, da sola o associata ad altri farmaci con particolare riferimento all'idrossoclorochina, al di fuori di eventuali sovrapposizioni batteriche.

	L'uso dell'azitromicina per indicazioni diverse da quelle registrate può essere considerato esclusivamente nell'ambito di studi clinici. Gli usi non previsti dalle indicazioni autorizzate e non raccomandati, restano una responsabilità del prescrittore e non sono a carico del SSN.
<i>Quali sono i maggiori rischi in termini di reazioni avverse e interazioni farmacologiche?</i>	Avvertenze e principali interazioni (da scheda tecnica): Le principali avvertenze riportate in scheda tecnica riguardano: - Insufficienza epatica grave - Prolungamento dell'intervallo QT In particolare, nel valutare i rischi-benefici di azitromicina si dovrà tenere in considerazione il rischio del prolungamento dell'intervallo QT, in pazienti: ▪ con prolungamento congenito o documentato dell'intervallo QT; ▪ in trattamento con altri principi attivi che prolungano l'intervallo QT, quali antiaritmici della classe IA (chinidina e procainamide) e della classe III (amiodarone e sotalolo), cisapride e terfenadina, farmaci antipsicotici come pimozide, antidepressivi come citalopram, fluorochinoloni come moxifloxacin, levofloxacin e cloroquina e idrossicloroquina. ▪ con alterazioni degli elettroliti, specialmente nei casi di ipopotassiemia e ipomagnesiemia; ▪ con bradicardia clinicamente rilevante, aritmia cardiaca o grave insufficienza cardiaca. La Società Italiana di Cardiologia ha prodotto un algoritmo rispetto alle interazioni dei farmaci per COVID-19 e intervallo QT: https://www.sicardiologia.it/public/SIC-Covid-e-QT.pdf Le principali interazioni con i farmaci utilizzati per COVID-19 (dal Liverpool Drug Interaction group) sono: https://www.covid19-druginteractions.org/ ▪ Atazanavir (potenziale effetto su tratto Q/T) ▪ Lopinavir/Ritonavir (potenziale effetto su tratto Q/T) ▪ Cloroquina (potenziale effetto su tratto Q/T) ▪ Idrossicloroquina (potenziale effetto su tratto Q/T)
<i>Studi in corso in Italia</i>	Si rimanda all'apposita sezione sul sito AIFA: https://www.aifa.gov.it/sperimentazioni-cliniche-covid-19
Bibliografia	Azitromicina scheda tecnica: https://www.aifa.gov.it/trova-farmaco P. Zarogoulidis, et al . Macrolides: from in vitro anti-inflammatory and immunomodulatory properties to clinical practice in respiratory diseases. European Journal of Clinical Pharmacology 2012; 68: 479–03. Lin SJ et Al. Azithromycin modulates immune response of human monocyte-derived dendritic cells and CD4+ T cells. Int Immunopharmacol. 2016;40:318-326 https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567576916303861?via%3Dihub Martinez JA et Al. Addition of a Macrolide to a β-Lactam-Based Empirical Antibiotic Regimen Is Associated with Lower In-Hospital Mortality for Patients with Bacteremic Pneumococcal Pneumonia Clinical Infectious Diseases 2003; 36 (4) 389–395, https://academic.oup.com/cid/article/36/4/389/437900 Evangelos J et Al. Effect of Clarithromycin in Patients with Sepsis and Ventilator-Associated Pneumonia. Clinical Infectious Diseases 2008; 46:1157–64 https://academic.oup.com/cid/article/46/8/1157/360285 Walkey AJ. Wiener R S corresponding author and Renda S., Macrolide Antibiotics and Survival in Patients With Acute Lung Injury: CHEST 2012; 141(5):1153–1159 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3342785/ Hung IFN, et al Efficacy of clarithromycin-naproxen-oseltamivir combination in the treatment of patients hospitalized for influenza A(H3N2) infection: an open-label randomized, controlled, phase IIb/III trial. Chest 151:1069–1080 https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(16)62393-0/fulltext Martin-Loeches I, et al (2013) Macrolide-based regimens in absence of bacterial co-infection in critically ill H1N1 patients with primary viral pneumonia. Intensive Care Med: 2013; 39:693–702 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7094901/

	Lee N, et Al. Anti-inflammatory effects of adjunctive macrolide treatment in adults hospitalized with influenza: a randomized controlled trial. <i>Antiviral Res.</i> 2017; 144: 48–56. https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0166354217301419?via%3Dihub Arabi YM,et Al. Saudi Critical Care Trials group. Macrolides in critically ill patients with Middle East Respiratory Syndrome. <i>Int J Infect Dis.</i> 2019 Apr; 81:184-190. https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(19)30052-9/fulltext Gautret P et Al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial <i>Journal Pre-proof</i> To appear in: <i>International Journal of Antimicrobial Agents</i> 2020 https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857920300996 Molina JM et al. No Evidence of Rapid Antiviral Clearance or Clinical Benefit with the Combination of Hydroxychloroquine and Azithromycin in Patients with Severe COVID-19 Infection. <i>Pre-proof</i> To appear in: <i>Medecine et Maladies Infectieuses</i> 2020 https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0399077X20300858?via%3Dihub
--	---

Darunavir/cobicistat nella terapia dei pazienti adulti con COVID-19

In considerazione dell'assenza di terapie di provata efficacia per COVID 19, si ritiene indispensabile fornire ai clinici elementi utili ad orientare la prescrizione e a definire, per ciascun farmaco utilizzato, un rapporto fra i benefici e i rischi sul singolo paziente.

L'uso *off-label* è consentito unicamente nell'ambito del piano nazionale di gestione dell'emergenza COVID-19 e nel rispetto degli elementi di seguito riportati.

<i>Inquadramento</i> Darunavir/cobicistat (Rezolsta® cp da 800 /150 mg) È un inibitore delle proteasi boosterato con cobicistat. Cobicistat ne migliora il profilo farmacocinetico e inibendo il citocromo P450 isoenzima 3A4 rallenta il metabolismo di darunavir ed incrementa la sua esposizione farmacologica. L'associazione ha dimostrato la sua efficacia nell'ambito della ART per il trattamento dell'HIV.	
<i>Perché alcune fonti indicano darunavir/cobicistat come il farmaco utile nella cura di COVID-19?</i>	<i>Razionale</i> Diversi inibitori delle proteasi attualmente utilizzati per la terapia dell'HIV (lopinavir - LPV - darunavir - DRV - atazanavir, - ATV-) possono, legandosi e inattivando le proteasi 3CLpro e PL2pro, inibire la replicazione virale; la proteasi 3CLpro è un obiettivo molecolare essenziale anche per la replicazione dei coronavirus. Modelli animali suggeriscono che l'inibizione della proteasi 3CLpro in animali in condizioni critiche si associa ad un miglioramento. Infine, precedenti esperienze con infezione da SARS-CoV-1 e MERS, suggeriscono che Lopinavir può migliorare alcuni parametri clinici dei pazienti. L'esperienza clinica con l'HIV ha dimostrato che nelle indicazioni autorizzate questi farmaci sono tendenzialmente sicuri, anche se variamente tollerati e con numerose interazioni farmacologiche.
<i>Quali prove di efficacia e sicurezza abbiamo a disposizione?</i>	<i>Studi clinici</i> La sua efficacia rispetto a COVID-19 è solo aneddotica. È in corso un piccolo studio su darunavir/cobicistat in Cina. Il suo vantaggio clinico attualmente individuato è la sua maggiore tollerabilità intestinale rispetto a lopinavir/ritonavir.
<i>Per quali pazienti è raccomandabile?</i>	<i>Linee di Indirizzo per l'uso terapeutico</i> In questa fase di emergenza, considerate le premesse sopradescritte, l'uso terapeutico di darunavir/cobicistat può essere considerato, in alternativa al lopinavir/ritonavir (nello stesso setting di pazienti) quando quest'ultimo non è tollerato per diarrea. Il prescrittore dovrà valutare caso per caso il rapporto rischio/beneficio considerando in particolare: - <i>Le associazioni farmacologiche.</i> In particolare l'associazione a farmaci metabolizzati attraverso il citocromo P450. Allo stato attuale delle conoscenze, non è consigliabile l'associazione di darunavir/cobicistat con idrossiclorochina né l'eventuale aggiunta di azitromicina.

	Ciò è sostenuto dai dati di sicurezza attualmente disponibili che richiamano ulteriormente alla cautela in caso di associazione con farmaci che potrebbero potenziarne la tossicità in assenza di chiare evidenze di un miglioramento dell'efficacia a seguito della combinazione. Non esiste alcuna prova che l'ulteriore aggiunta di antibiotici (es. azitromicina) sia sicura e che migliori l'evoluzione della malattia. <i>Sono necessari studi clinici randomizzati per valutare l'efficacia del farmaco nei vari livelli di gravità della malattia.</i>
<i>A quali dosaggi e in quali forme prescriverlo e per quanto tempo?</i>	<i>Dosaggio consigliato</i> darunavir/cobicistat 800/150 mg cp 1 cp/die assunto col cibo Idealmente la durata del trattamento dovrà essere di almeno 5-7 giorni, da stabilire secondo evoluzione clinica. Per situazioni particolari si rimanda alla scheda tecnica: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rezolsta-epar-product-information_it.pdf
<i>Chi può prescrivere il farmaco in questa fase di emergenza per la cura della COVID-19?</i>	<i>Modalità di prescrizione</i> Il farmaco è normalmente soggetto a prescrizione limitativa da parte dello specialista infettivologo. Qualora tale limitazione risulti impraticabile sulla base di condizioni organizzative locali legate all'emergenza COVID-19, esclusivamente per la durata della suddetta emergenza la prescrizione potrà non essere limitata allo specialista definito nel regime di fornitura. La modalità di dispensazione potrà essere stabilita in base alle direttive delle autorità sanitarie locali. Trattandosi di un uso off label è necessario il consenso del paziente. L'acquisizione del consenso (in forma verbale o scritta) deve risultare dalla cartella clinica.
<i>Quali sono i maggiori rischi in termini di reazioni avverse?</i>	<i>Avvertenze (da scheda tecnica):</i> - Insufficienza epatica grave (Classe C di Child-Pugh) - Poiché cobicistat riduce la clearance stimata della creatinina, Rezolsta® non deve essere utilizzato in presenza di una clearance della creatinina < 70 mL/min in pazienti per i quali tale parametro è usata per guidare aspetti della loro gestione clinica. - Interazioni farmacologiche La combinazione DRV/c non deve essere prescritta ai soggetti con infezione da HIV, che vanno inviati al proprio specialista curante. L'utilizzo di darunavir/cobicistat è controindicato in gravidanza in quanto nel 2° e 3° trimestre si sono osservati livelli di darunavir ridotti che causano bassa esposizione al farmaco.
<i>Può essere prescritto o meno insieme ad altri farmaci?</i>	<i>Principali Interazioni (da scheda tecnica):</i> Darunavir/cobicistat inibisce CYP3A, isoforma del citocromo P450. La co-somministrazione con altri medicinali metabolizzati principalmente da CYP3A può produrre un aumento delle concentrazioni plasmatiche di questi ultimi aumentandone gli effetti o gli eventi avversi.

	Considerate le numerose interazioni farmacologiche legate al citocromo P450, alle glicoproteine-P e ad altri meccanismi, in caso di politerapie è opportuno consultare il sito: https://www.covid19-druginteractions.org/
<i>Studi in corso in Italia</i>	Vedi apposita sezione nel sito di AIFA https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/covid-19_sperimentazioni_in_corso_27.03.2020.pdf/b2391bac-7920-0945-51a1-66db453053cf
<i>Bibliografia</i>	Darunavir/cobicistat Scheda tecnica https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rezolsta-epar-product-information_it.pdf

Eparine a basso peso molecolare nei pazienti adulti con COVID-19

In considerazione dell'assenza di terapie di provata efficacia per COVID-19, si ritiene indispensabile fornire ai clinici elementi utili ad orientare la prescrizione e a definire, per ciascun farmaco utilizzato, un rapporto fra i benefici e i rischi sul singolo paziente.

Inquadramento

Le eparine a basso peso molecolare (EBPM) sono glicosaminoglicani ottenuti per frazionamento dell'eparina. Sono utilizzate nella profilassi del tromboembolismo venoso post chirurgico e del tromboembolismo venoso in pazienti NON chirurgici affetti da una patologia acuta (come ad esempio insufficienza cardiaca acuta, insufficienza respiratoria, infezioni gravi o malattie reumatiche) e mobilità ridotta ad aumentato rischio di tromboembolismo venoso. Sono inoltre utilizzate nel trattamento della trombosi venosa profonda e dell'embolia polmonare e della sindrome coronarica acuta.

Solo enoxaparina ha l'indicazione nella profilassi del tromboembolismo venoso dei pazienti non chirurgici; la dose raccomandata in RCP è di 40 mg (4.000 U) al giorno sc per almeno 6-14 giorni.

Perché alcune fonti indicano il farmaco come utile nella cura di COVID19?

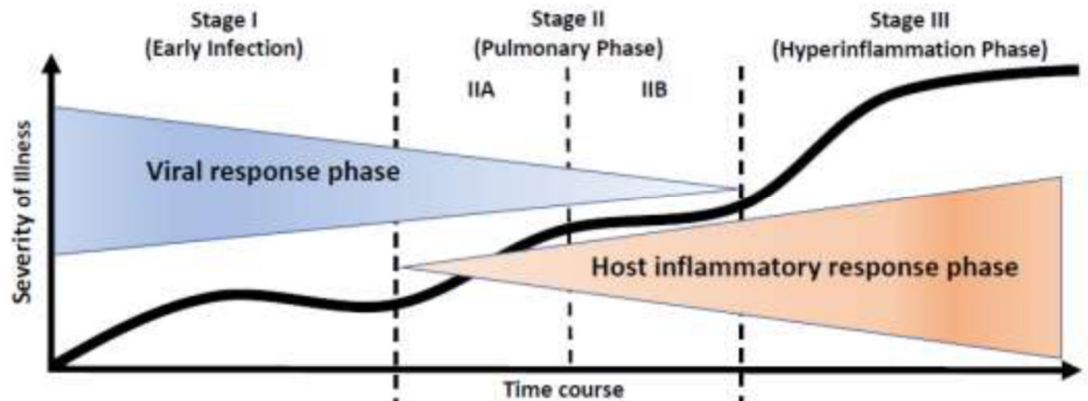
Razionale

Il decorso clinico del COVID-19 sta sempre più nettamente delineando l'esistenza di 3 distinte fasi cliniche della malattia:

1. una fase iniziale durante la quale il virus si replica all'interno delle cellule dell'ospite. Tale fase si caratterizza clinicamente per la presenza di malessere generale, febbre e tosse secca. I casi in cui si riesce a bloccare l'infezione in questo stadio hanno un decorso assolutamente benigno.
2. La malattia può poi evolvere verso una seconda fase caratterizzata da alterazioni morfo-funzionali a livello polmonare causate sia dagli effetti diretti del virus sia dalla risposta immunitaria dell'ospite. Tale fase si caratterizza per un quadro di polmonite interstiziale molto spesso bilaterale associata, ad una sintomatologia respiratoria che nella fase precoce è stabile e senza ipossiemia, ma che può successivamente sfociare verso una progressiva instabilità clinica.
3. Tale scenario, in un numero limitato di persone, può evolvere verso un quadro clinico ingravescente dominato dalla tempesta citochinica e dal conseguente stato iperinfiammatorio che determina conseguenze locali e sistemiche e rappresenta un fattore prognostico negativo producendo, a livello polmonare, quadri di vasculopatia arteriosa e venosa con trombizzazione dei piccoli vasi ed evoluzione verso lesioni polmonari gravi e talvolta permanenti (fibrosi polmonare). Le fasi finali di questo gravissimo quadro clinico portano ad una ARD grave e in alcuni casi alla CID. In tale fase si è osservata un'alterazione progressiva di alcuni parametri infiammatori quali PCR, ferritina, e citochine pro-infiammatorie (IL2, IL6, IL7, IL10, GSCF, IP10, MCP1, MIP1A e TNF α) e coagulativi quali aumentati livelli dei frammenti di degradazione della fibrina come il D-dimero, consumo di fattori della coagulazione, trombocitopenia, ecc. Tale quadro, sia sul piano clinico che dal punto di vista ematochimico è simile a quello della linfocitopenia emofagocitica (quadro clinico raro spesso scatenato da una infezione virale).

Mentre le scelte terapeutiche della prima fase e della seconda fase iniziale (IIA) dovrebbero mirare al contenimento della crescita virale, nella seconda fase avanzata (IIB) e nella terza fase della malattia l'obiettivo dovrebbe essere il contenimento dell'iperinfiammazione e delle sue conseguenze utilizzando farmaci biologici che bloccano la cascata citochinica e verosimilmente anche il cortisone, le EBPM o le eparine non frazionate a dosi terapeutiche

sfruttando le loro proprietà anticoagulanti e non solo. È stato dimostrato che scelte terapeutiche tempestive possono migliorare l'esito clinico.



Tratto da Hasan K. et Al. Apparirà in: Journal of Heart and Lung Transplantation. Si veda la bibliografia.

In tale complesso quadro le EBPM si collocano:

- nella fase iniziale della malattia quando è presente una polmonite e si determina una ipomobilità del paziente con allettamento. In questa fase l'EBPM dovrà essere utilizzata a dose profilattica allo scopo di prevenire il tromboembolismo venoso.
- nella fase più avanzata, in pazienti ricoverati per contenere i fenomeni trombotici a partenza dal circolo polmonare come conseguenza dell'iperinfiammazione. In tale caso le EBPM dovranno essere utilizzate a dosi terapeutiche.

Quali prove di efficacia e sicurezza abbiamo a disposizione?

Studi clinici

Un'analisi retrospettiva su 415 casi consecutivi di polmonite grave in corso di COVID-19 (erano definiti gravi i pazienti con almeno una delle seguenti caratteristiche: FR ≥ 30 respiri/min; SpO₂ $\leq 93\%$ a riposo; PaO₂/FiO₂ ≤ 300 mmHg) ricoverati nell'ospedale di Wuhan suggerisce che nei pazienti in cui si dimostra l'attivazione della coagulazione, la somministrazione di eparina (non frazionata o EBPM) per almeno 7 giorni potrebbe determinare un vantaggio in termini di sopravvivenza. L'effetto terapeutico positivo sarebbe evidente solo in quei pazienti che mostrano un livello molto elevato di D-dimero (6 volte i valori massimi superiori) o un punteggio elevato in una scala di "coagulopatia indotta da sepsi" (SIC score ≥ 4) che considera parametri di laboratorio e clinici. Nei trattati con eparina con valori di D-dimero nella norma è stata osservato un maggior numero di eventi avversi emorragici.

Questo studio presenta una serie importante di limiti (è retrospettivo, presenta bias di selezione rispetto alle terapie associate ecc.), ma rappresenta l'unico elemento conoscitivo ad oggi disponibile.

Per quali pazienti è eventualmente raccomandabile?

Indirizzo terapeutico

L'uso delle eparine a basso peso molecolare nella profilassi degli eventi trombo-embolici nel paziente medico con infezione respiratoria acuta e ridotta mobilità è raccomandato dalle principali LG e deve continuare per l'intero periodo dell'immobilità.

L'enoxaparina è indicata per tale uso clinico alla dose di 40mg/die (4.000UI).

L'uso delle EBPM nei casi gravi di CoViD-19 (definiti nello studio per la presenza di almeno una delle seguenti caratteristiche: FR ≥ 30 respiri/min; SpO₂ $\leq 93\%$ a riposo; PaO₂/FiO₂ ≤ 300 mmHg) può essere considerato nei pazienti che presentano livelli di D-dimero molto superiori alla norma (4-6 volte) e/o un punteggio dello score SIC ≥ 4 .

Poiché tale indicazione si basa su evidenze molto preliminari, essa può essere considerata solo dopo un'attenta valutazione caso per caso.

È importante inoltre considerare che lo studio retrospettivo sopra descritto indica che nei pazienti che non mostrano pari livelli di attivazione della coagulazione, la somministrazione di eparina non apporta benefici, ma potrebbe anche indurre un peggioramento. L'effetto

	negativo è particolarmente evidente nei pazienti che mostrano livelli di D-dimero nei limiti della norma. Poiché l'uso terapeutico delle EBPM sta entrando nella pratica clinica sulla base di evidenze incomplete e con importanti incertezze anche in merito alla sicurezza, si sottolinea l'urgente necessità di studi randomizzati che ne valutino efficacia clinica e sicurezza.
A quali dosaggi è preferibilmente prescrivibile e in quali forme?	Dosaggio consigliato Nelle fasi più avanzate della malattia il dosaggio di enoxaparina utilizzato in Cina è stato di 40-60 mg al giorno, ma considerata la maggior sensibilità riscontrata nella popolazione asiatica, nei pazienti Europei la dose potrebbe avvicinarsi a quelle utilizzate a scopo terapeutico (80-100 mg al giorno corrispondenti a 8.000-10.000 UI/die), ma questa assunzione non è stata verificata in studi clinici.
Chi può prescrivere il farmaco in questa fase di emergenza per la cura della COVID 19?	Modalità di prescrizione Le EBPM non sono soggette a limitazioni della prescrizione negli usi autorizzati.
Quali sono i maggiori rischi in termini di reazioni avverse?	Avvertenze (da scheda tecnica) Tra gli eventi avversi comuni a tutte le EBPM: emorragia, trombocitopenia, trombocitosi, reazione allergica, cefalea, aumento degli enzimi epatici, orticaria, prurito, eritema, ematomi, dolore o altre reazioni nel sito di iniezione. Per una disamina completa si rimanda alle rispettive schede tecniche.
Può essere prescritto o meno insieme ad altri farmaci?	Principali interazioni (da Liverpool drug Interaction group): • non sono descritte significative interazioni con farmaci utilizzati in sperimentazione nella CoViD-19. • non è raccomandato l'uso concomitante di altri farmaci anticoagulanti ed è raccomandata cautela nell'uso di farmaci antiaggreganti. Per approfondimenti sulle interazioni consultare il sito: https://www.covid19-druginteractions.org/
Studi in corso in Italia	Si veda apposita sezione nel sito di AIFA https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/covid-19_sperimentazioni_in_corso_27.03.2020.pdf/b2391bac-7920-0945-51a1-66db453053cf
Bibliografia	Enoxaparina RCP: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_008055_029111_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113 Hasan K et Al. COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal Journal Pre-proof o appear in: Journal of Heart and Lung Transplantation https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498(20)31473-X/pdf McGonagle D et AL. Interleukin-6 use in COVID-19 pneumonia related macrophage activation syndrome Autoimmunity Reviews Available online 3 April 2020, 102537 In Press, Journal Pre-proof https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1568997220300926 Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal Coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost. 2020 Iba T, et Al. BMJ Open 2017;7:e017046. doi:10.1136/bmjopen-2017-01704 New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: a retrospective analysis of a nationwide survey https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5623518/pdf/bmjopen-2017-017046.pdf https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jth.14768 Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. J Thromb Haemost. 2020 Mar 27. doi: 10.1111/jth.14817. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jth.14817 Liverpool drug Interaction group – Interaction with experimental COVID-19 Therapies

Idrossiclorochina nella terapia dei pazienti adulti con COVID-19

Update del 29 aprile 2020

(prima pubblicazione: 2 aprile 2020)

In considerazione dell'assenza di terapie di provata efficacia per COVID-19, si ritiene indispensabile fornire ai clinici elementi utili ad orientare la prescrizione e a definire, per ciascun farmaco utilizzato, un rapporto fra i benefici e i rischi sul singolo paziente.

L'uso off-label è consentito unicamente nell'ambito del piano nazionale di gestione dell'emergenza COVID-19 e nel rispetto degli elementi di seguito riportati.

Inquadramento L'idrossiclorochina (Plaquenil® cp da 200 mg o corrispondente generico) è un analogo della clorochina chimicamente molto simile e che ne condivide il meccanismo d'azione. È un antimalarico, attualmente utilizzato nel nostro Paese in campo reumatologico alla dose di 200 mg x 2 anche per periodi molto prolungati; esiste quindi ampia esperienza clinica (superiore rispetto alla clorochina) riguardo alla sua tollerabilità.	
Perché alcune fonti indicano l'idrossiclorochina come un farmaco utile nella cura di COVID-19?	Razionale Idrossiclorochina (HCQ) e clorochina (CQ) (ed i loro metaboliti attivi) hanno dimostrato <i>in vitro</i> o in modelli animali di possedere un effetto antivirale attraverso l'alterazione (aumento) del pH endosomiale che è determinante per la fusione virus-cellula. Tali farmaci inoltre interferiscono sulla glicosilazione dei recettori cellulari di SARS-COV-2. Dati <i>in vitro</i> riportano che la CQ è in grado di bloccare la replicazione virale di SARS-COV-2 a dosi utilizzate nella pratica clinica. Oltre all'azione antivirale, entrambi i farmaci hanno un'attività immunomodulante che potrebbe sinergisticamente potenziare l'effetto antivirale <i>in vivo</i>. Da studi <i>in vitro</i> sembra inoltre che gli effetti sulle cellule sono osservabili sia quando il farmaco è presente prima sia quando è presente dopo l'inoculo virale. CQ e HCQ si distribuiscono in tutto il corpo incluso il polmone dove sembrano concentrarsi. La scelta di HCQ deriva da una maggiore efficacia <i>in vitro</i>; secondo uno studio recente, l'HCQ potrebbe essere attiva contro SARS-COV-2 a concentrazioni minori rispetto alla CQ.
Quali prove di efficacia e sicurezza abbiamo a disposizione?	Studi clinici Studi al 2 aprile 2020 - esistono alcuni risultati aneddotici; - i risultati preliminari su più di 100 pazienti trattati in Cina sembrano dimostrare la superiorità della clorochina rispetto al controllo nel migliorare il decorso della malattia in pazienti con polmonite associata ad infezione da Covid-19; - una <i>consensus</i> pubblicata in Cina durante la pandemia a Huan ne caldeggia l'uso clinico e l'inserimento nelle LG. - Uno studio osservazionale retrospettivo su una coorte di 940 pazienti con patologia reumatologica sembra dimostrare che, nel lungo termine, l'HCQ è più tollerabile della clorochina (40% in meno di probabilità di sospensione per eventi avversi rispetto alla clorochina).

	Aggiornamento al 29 aprile 2020 - 30 marzo 2020: i dati preliminari di un RCT in doppio cieco su 62 pazienti COVID-19 ricoverati per polmonite di grado moderato, che ha confrontato HCQ (200 mg x 2 per 5 giorni) vs “<i>lo standard of care</i>” (SOC), rappresentato da antivirali, antibiotici, immunoglobuline e/o corticosteroidi, sembrano mostrare un miglioramento statisticamente significativo di alcuni sintomi e del quadro TAC. - 14 aprile 2020: i dati di un RCT in aperto su 150 pazienti COVID-19 ricoverati per polmonite che ha confronto HCQ (1.200 mg/die x 3 gg poi 800 mg/die per 2-3 settimane) vs SOC non meglio definita, non evidenziano nessuna differenza sull’esito primario (clearance virale a 28 gg). L’unico risultato positivo deriva da un’analisi post hoc in un sottogruppo di pazienti che non assumevano antivirali in cui si osserva un maggior effetto sui sintomi. La frequenza degli eventi avversi nei pazienti trattati con HCQ era del 30% (di cui 2 EA gravi: l’EA più frequente era la diarrea) vs il 9 % nel gruppo SOC. Complessivamente la qualità dei 2 RCT risulta molto bassa, in particolare da notare: la poca chiarezza circa le modalità di selezione dei partecipanti che comunque almeno nello studio di maggiore numerosità erano sintomatici da numerosi giorni (mediamente 16), la scarsa numerosità del campione, la mancanza in un caso delle condizioni di cecità e la presenza di uno standard di cura nei gruppi confrontati in cui erano presenti numerosi farmaci di non provata efficacia sul COVID-19, variamente associati fra loro; inoltre l’esito primario non sempre è clinico. - Due studi retrospettivi (non ancora pubblicati ufficialmente) sull’utilizzo in emergenza dell’HCQ, da sola o in associazione con azitromicina, mostrano alcuni segnali di sicurezza di cui è importante tenere conto. In un primo studio multicentrico internazionale su una coorte di 956.374 pazienti reumatici con uso prevalente di HCQ, il confronto fra coloro in cui è stato rilevato un uso incidente di azitromicina (323.122 casi) e coloro che hanno aggiunto incidentalmente amoxicillina (351.956 casi) mostra che alla combinazione di HCQ+azitromicina è associato un aumento del rischio di mortalità cardiovascolare a 30 giorni [HR 2,19 IC: 1,22-3,94]. Inoltre, nella stessa casistica, il rischio di eventi avversi gravi non è apparso maggiore nei trattamenti incidenti con HCQ (956.374) a breve termine (30 giorni) rispetto ai trattamenti con sulfasalazina (310.350). Tale dato è stato confermato anche da un’analisi secondaria di casi consecutivi autocontrollata. Un secondo studio multicentrico condotto negli USA riporta i risultati di un’analisi retrospettiva su 362 pazienti di sesso maschile ricoverati per infezione da SARS-CoV-2 ed esposti a HCQ (97 pz.) a HCQ+azitromicina (113 pz.) o non esposti a HCQ (158 pz.). L’analisi mostra che l’HCQ, con o senza azitromicina, non riduce il rischio di evoluzione verso la ventilazione meccanica, e al contrario si osserva un aumento del rischio di mortalità complessiva [HR 2,61; 95% CI:1,10-6,17; P=0,03] nei pazienti trattati con HCQ da sola rispetto ai pazienti non trattati con HCQ. Inoltre nel sottogruppo dei pazienti in ventilazione meccanica non si è osservata nessuna differenza nella mortalità fra i pazienti esposti e non esposti a HCQ. Mentre il primo studio è di dimensioni rilevanti e metodologicamente robusto, nel secondo caso la numerosità molto limitata di ogni gruppo osservato non consente di trarre conclusioni definitive e induce a suggerire l’esecuzione di studi randomizzati metodologicamente adeguati.
Per quali pazienti è raccomandabile?	Linee di Indirizzo per l’uso terapeutico In questa fase di emergenza, considerate le premesse sopradescritte, l’uso terapeutico dell’idrossiclorochina può essere considerato sia nei pazienti COVID-19 di minore gravità gestiti a domicilio sia nei pazienti ospedalizzati.

	Il prescrittore considerare caso per caso il rapporto rischio/beneficio valutando, anche alla luce delle più recenti evidenze: - le patologie associate. Si dovrà prestare particolare cautela nei pazienti con patologie cardiovascolari, (sindrome del QT lungo, aritmie maggiori, insufficienza epatica o renale, disturbi elettrolitici). - le associazioni farmacologiche. In particolare l'associazione a farmaci che aumentano il QT. - l'anamnesi di favismo (deficit di G6PD) o comunque elementi anamnestici sospetti per tale deficit congenito. Lo stato attuale delle conoscenze sconsiglia l'utilizzo dell'idrossiclorochina, in associazione con lopinavir/ritonavir o con azitromicina, al di fuori di studi clinici. Poiché l'uso terapeutico dell'idrossiclorochina è ormai entrato nella pratica clinica sulla base di evidenze incomplete, è auspicabile la partecipazione a studi randomizzati che ne valutino l'efficacia. Si vedano anche le schede su lopinavir/ritonavir https://www.aifa.gov.it/documents/20142/0/lopinavir_ritonavir_02.04.2020.pdf/64b8cf03-acf1-e9fa-80fa-c6d3ecba5f7d e su azitromicina https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/azitromicina_08.04.2020.pdf/951fa605-0bf9-3882-ae2f-15128fe97a1b Linee di Indirizzo per l'uso profilattico Al momento l'uso profilattico è basato esclusivamente su osservazioni in vitro, per cui non esistono indicazioni neppure in merito alle dosi da utilizzare. L'uso profilattico deve essere quindi considerato esclusivamente nell'ambito di studi clinici.
Quali sono le raccomandazioni degli organismi internazionali?	EMA: Il 24 Aprile l'Agenzia Europea ha richiamato l'attenzione sui rischi di reazioni avverse, anche gravi, associati all'uso dell'HCQ e CQ. In particolare, mentre eventi avversi possono manifestarsi anche a dosaggi terapeutici, le dosi più elevate possono aumentare ulteriormente i problemi legati alle alterazioni del ritmo cardiaco (QT lungo). L'EMA è a conoscenza dell'attuale utilizzo di HCQ nell'ambito della pandemia COVID19 e invita i prescrittori ad un particolare monitoraggio oltre a sollecitare studi clinici sull'efficacia del farmaco nella COVID19. FDA: Il 25 Aprile L'Agenzia USA avverte di essere a conoscenza di segnalazioni di gravi problemi del ritmo cardiaco in pazienti (ospedalizzati e non) con COVID-19 trattati con HCQ o CQ, spesso in associazione con azitromicina e altri medicinali che prolungano il QT, specialmente in pazienti con insufficienza renale. Tali segnalazioni di reazioni avverse includono tachicardia o fibrillazione ventricolare o <i>torsades de pointes</i> e comprendono alcuni casi fatali. WHO: L'utilizzo di alte dosi HCQ o CQ può essere associato a eventi avversi seriamente negativi per la salute. Gli antibiotici non devono essere usati come mezzo di prevenzione o trattamento di COVID-19.
A quali dosaggi e in quali forme prescriverla e per quanto tempo?	Dosaggio consigliato Se in monoterapia: 1° giorno somministrare idrossiclorochina 400 mg x 2/die dal 2° giorno 200 mg x 2 /die La durata del trattamento dovrà essere inizialmente di 5-7 giorni, da modulare eventualmente in base all'evoluzione clinica. L'utilizzo di dosi elevate di HCQ aumenta il rischio di eventi avversi. Per situazioni particolari si rimanda alla scheda tecnica: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_008055_013967_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b1l3

Chi può prescrivere il farmaco in emergenza COVID-19?	Modalità di prescrizione Non ha limitazioni prescrittive. Non è richiesta la prescrizione specialistica. La modalità di dispensazione potrà essere stabilita in base alle direttive delle autorità sanitarie locali. Trattandosi di un uso off label è necessario il consenso del paziente. L'acquisizione del consenso (in forma scritta) deve risultare dalla cartella clinica.
Quali sono i maggiori rischi in termini di reazioni avverse?	Avvertenze (da scheda tecnica): Prolungamento dell'intervallo QT congenito o acquisito e/o con fattori di rischio noti che possono prolungare tale intervallo come: scompenso cardiaco, IMA, bradicardia (<50 bpm), precedenti aritmie ventricolari, ipokaliemia e/o ipomagnesemia non corrette. Ipoglicemia anche in assenza di terapia ipoglicemizzante (avvisare i pazienti di tale rischio). Insufficienza epatica o renale. Deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD), porfiria, psoriasi. Per altre informazioni sulla sicurezza si vedano anche gli studi recentemente pubblicati. Per quanto riguarda l'uso in gravidanza la scheda tecnica conclude lasciando al clinico il bilancio fra i benefici e i rischi pur riportando che i dati, derivanti dall'impiego ampio nel trattamento di malattie autoimmuni, non mostrano un aumento del rischio di malformazioni congenite. Per una trattazione completa vedi comunicazione AIFA del 31 marzo 2020. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1097058/2020.03.31_NII_clorochina_idrossiclorochina_GP_consolidata+COVID-19.pdf/c928750d-dcb2-f38a-41a1-1fbf6af7a767
Può essere prescritto o meno insieme ad altri farmaci?	Principali Interazioni (da scheda tecnica) con: - digossina (aumenta le concentrazioni plasmatiche) - ipoglicemizzanti (diminuisce la glicemia) - farmaci che prolungano il QT (in particolare antiaritmici, antidepressivi triciclici, antipsicotici, alcuni antinfettivi) - antiepilettici - ciclosporina Per altre informazioni sulle interazioni farmacologiche si vedano anche gli studi recentemente pubblicati e si consulti il sito: https://www.covid19-druginteractions.org/ per una trattazione completa vedi comunicazione AIFA del 31 marzo 2020
Studi in corso in Italia	Si veda apposita sezione nel sito di AIFA https://www.aifa.gov.it/sperimentazioni-cliniche-covid-19
Bibliografia	Idrossiclorochina (Plaquenil®) scheda tecnica: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_008055_013967_RCP.pdf&retrv=0&sys=m0b1l3 SIF: Scheda informativa Clorochina/idrossiclorochina per prevenzione o trattamento di COVID-19 25 marzo 2020 https://sif-website.s3.amazonaws.com/uploads/document/attachment/148/Scheda_Informativa_Clorochina-Idrossiclorochina.pdf Wang M, et al Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res 2020. https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0 Xueting Yao et al: In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/cia237/5801998 Gao J et Al: letter: Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies BioScience Trends. 2020; 14(1):72-73. https://www.istage.ist.go.jp/article/bst/14/1/14_2020.01047/pdf-char/en Cortegiani A et al. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. J Crit Care 2020, https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0883944120303907?via%3Dihub (article in press)

	Aviña-Zubieta J A et Al: Long term effectiveness of antimalarial drugs in rheumatic diseases. <i>Ann Rheum Dis</i> 1998;57:582–587 . https://www.researchgate.net/publication/13394691 Long term effectiveness of antimalarial drugs in rheumatic diseases Mohammad S. Et Al. Examination of Hydroxychloroquine Use and Hemolytic Anemia in G6PDH-Deficient Patients Arthritis Care & Research2018; 70, 481–485 https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/acr.23296 Chen J et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirusdisease-19 (COVID-19). J Zhejiang Univ (Med Sci); 2020. Wei Tang et Al. Hydroxychloroquine in patients with COVID-19: an open-label, randomized, controlled trial https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.10.20060558v1 Lane JCE et Al. Safety of hydroxychloroquine, alone and in combination with azithromycin, in light of rapid wide-spread use for COVID-19: a multinational, network cohort and self-controlled case series study https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.08.20054551v1 Magagnoli J et Al. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19. https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.16.20065920v2 European Medicine Agency. COVID-19: reminder of risk of serious side effects with chloroquine and hydroxychloroquine https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-reminder-risk-serious-side-effects-chloroquine-hydroxychloroquine FDA Drug Safety Communication https://www.fda.gov/media/137250/download World Health Organization https://www.who.int/news-room/q-a-detail/malaria-and-the-covid-19-pandemic
--	---

Lopinavir/ritonavir nella terapia dei pazienti adulti con COVID-19

In considerazione dell'assenza di terapie di provata efficacia per COVID-19, si ritiene indispensabile fornire ai clinici elementi utili ad orientare la prescrizione e a definire, per ciascun farmaco utilizzato, un rapporto fra i benefici e i rischi sul singolo paziente.

L'uso *off-label* è consentito unicamente nell'ambito del piano nazionale di gestione dell'emergenza COVID-19 e nel rispetto degli elementi di seguito riportati.

Inquadramento Lopinavir/ritonavir (Kaletra® cp da 200/50 mg ; soluzione orale: (80 mg + 20 mg) / ml e farmaci equivalenti). È un inibitore delle proteasi boosterato con ritonavir. Ritonavir ne migliora il profilo farmacocinetico e inibendo il citocromo P450, isoenzima 3A4, rallenta il metabolismo di lopinavir ed incrementa la sua esposizione farmacologica. L'associazione si è dimostrata efficace nell'ambito della ART per il trattamento dell'HIV.	
Perché alcune fonti indicano il lopinavir/ritonavir come un farmaco utile nella cura di COVID-19?	Razionale Diversi inibitori delle proteasi attualmente utilizzati per la terapia dell'HIV (lopinavir - LPV - darunavir - DRV - atazanavir, - ATV-) possono inibire la replicazione virale inattivando le proteasi 3CLpro e PL2pro; la proteasi 3CLpro è un obiettivo molecolare essenziale anche per la replicazione dei coronavirus. Modelli animali suggeriscono che l'inibizione della proteasi 3CLpro in animali in condizioni critiche si associa ad un miglioramento. Infine, precedenti esperienze con l'infezione da SARS-CoV-1 e MERS, suggeriscono che Lopinavir può migliorare alcuni parametri clinici dei pazienti. L'esperienza clinica con l'HIV ha dimostrato che nelle indicazioni autorizzate questi farmaci sono tendenzialmente sicuri, anche se variamente tollerati e con numerose interazioni farmacologiche.
Quali prove di efficacia e sicurezza abbiamo a disposizione?	Studi clinici È disponibile qualche dato di efficacia su piccole casistiche (associato o meno alla ribavirina) sul coronavirus responsabile della SARS o della MERS. Rispetto alla patologia da COVID-19: - Esistono evidenze aneddotiche e <i>case report</i> pubblicati su singoli pazienti; un <i>case report</i> su 5 pazienti affetti da COVID-19 trattati a Singapore, mostra che 3/5 hanno avuto una apparente buona e rapida risposta. - Una revisione della letteratura pubblicata nel 2020 (solo in lingua cinese) e riportata nella LG appena pubblicata in Cina sembra concludere per un'efficacia del lopinavir/ritonavir nel trattamento delle infezioni da coronavirus nel ridurre mortalità e consumo di glucocorticoidi <u>se somministrato precocemente</u>. - Sono in corso numerosi studi che coinvolgono lopinavir/ritonavir da solo o associato ad altri antivirali di cui si attendono i risultati nei prossimi mesi. - Il 18 marzo 2020 è stato pubblicato un RCT in aperto che ha confrontato lopinavir/ritonavir aggiunto alla <i>usual care</i> vs la sola <i>usual care</i> in pazienti (N = 199) ricoverati con polmonite da COVID-19, una $SaO_2 \leq 94\%$, una $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mg Hg ed un punteggio mediano NEWS2 di 5. Complessivamente, l'aggiunta dell'antiretrovirale alla <i>usual care</i> non ha comportato un beneficio clinico in termini di riduzione di 2 punti sulla category scale a 7 punti che valuta lo stato di salute dei

	pazienti con malattie respiratorie gravi o di dimissione (esito primario dello studio). Un'analisi <i>post-hoc</i> condotta per valutare l'efficacia di LPV/r vs la sola <i>usual care</i> nei 2 sottogruppi di pazienti randomizzati entro 12 giorni dall'insorgenza dei sintomi o dopo più di 12 giorni dall'insorgenza dei sintomi non indica un beneficio clinico dell'antiretrovirale in nessuno dei due sottogruppi. La mortalità (esito secondario dello studio, per cui non è stato potenziato) mostra una differenza assoluta del 5,8% a favore di lopinavir che però non raggiunge la significatività statistica. In conclusione Considerati i limiti dello studio (numerosità del campione, mancato bilanciamento tra i bracci rispetto ad alcune caratteristiche, quali la gravità e l'onset dei sintomi al <i>baseline</i>), e le caratteristiche della casistica prevalente studiata, si può affermare che i risultati siano trasferibili principalmente ad una popolazione di pazienti COVID-19 con un quadro clinico grave e instabile ($\text{SaO}_2 \leq 94\%$, necessità di ricorrere all'ossigenoterapia o a tecniche di ventilazione meccanica e che hanno manifestato i sintomi della patologia da più di 12 giorni). In tali pazienti la somministrazione di lopinavir/r non ha dimostrato un beneficio clinico rispetto alla <i>usual care</i>. La mortalità (esito secondario per la quale lo studio non era stato dimensionato) non è stata significativamente diversa rispetto al controllo pur mostrando un trend a favore del trattamento. I risultati dello studio non sono trasferibili a pazienti con un quadro clinico stabile e di minore gravità e che iniziano precocemente il trattamento, per i quali ancora non esistono dati consistenti che possano confermare o confutare l'efficacia e il rapporto rischio/beneficio del farmaco.
Per quali pazienti è raccomandabile?	Linee di Indirizzo per l'uso terapeutico Nell'attuale fase di emergenza, considerate le premesse sopra descritte, l'uso terapeutico del lopinavir/ritonavir può essere considerato, limitandolo ai pazienti COVID-19 di minore gravità, gestiti sia a domicilio sia in ospedale in particolare nelle fasi iniziali della malattia. Il prescrittore dovrà valutare caso per caso il rapporto rischio/beneficio considerando in particolare le associazioni farmacologiche, in particolare l'associazione a farmaci metabolizzati attraverso il citocromo P450 o a farmaci che prolungano il QT. Allo stato attuale delle conoscenze, non è consigliabile l'associazione di lopinavir/ritonavir con idrossiclorochina né l'eventuale aggiunta di azitromicina. Ciò è sostenuto dai dati di sicurezza attualmente disponibili che richiamano ulteriormente alla cautela in caso di associazione con farmaci che potrebbero potenziarne la tossicità in assenza di chiare evidenze di un miglioramento dell'efficacia a seguito della combinazione. Non esiste alcuna prova che l'ulteriore aggiunta di antibiotici (es. azitromicina) sia sicura e che migliori l'evoluzione della malattia. Ulteriori studi clinici randomizzati sono necessari per valutare l'efficacia del farmaco nei vari livelli di gravità della malattia.
A quali dosaggi e in quali forme prescriverla e per quanto tempo?	Dosaggio consigliato lopinavir/ritonavir 200/50 mg cp 2 cp x 2/die assunto col cibo (se necessario utilizzare la soluzione orale: 5 ml x 2 per os) Idealmente la durata del trattamento dovrà essere di almeno 5-7 giorni, da stabilire secondo evoluzione clinica. Per situazioni particolari si rimanda alla scheda tecnica: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kaletra-epar-product-information_it.pdf

Chi può prescrivere il farmaco in questa fase di emergenza per la cura della COVID-19?	Modalità di prescrizione Il farmaco è normalmente soggetto a prescrizione limitativa da parte dello specialista infettivologo. Qualora tale limitazione risulti impraticabile sulla base di condizioni organizzative locali legate all' emergenza COVD-19, esclusivamente per la durata della suddetta emergenza la prescrizione potrà non essere limitata allo specialista definito nel regime di fornitura. La modalità di dispensazione potrà essere stabilita in base alle direttive delle autorità sanitarie locali. Trattandosi di un uso <i>off label</i> è necessario il consenso del paziente. L'acquisizione del consenso (in forma verbale o scritta) deve risultare dalla cartella clinica.
Quali sono i maggiori rischi in termini di reazioni avverse?	Avvertenze (da scheda tecnica): - Insufficienza epatica grave (Classe C di Child-Pugh) - Interazioni farmacologiche La combinazione LPV/r non deve essere prescritta ai soggetti con infezione da HIV, che vanno inviati al proprio specialista curante. I più comuni eventi avversi associati alla terapia con lopinavir/ritonavir nella fase iniziale della somministrazione sono diarrea e nausea (molto comuni: $\geq 1/10$), e vomito (comune: $\geq 1/100$). L'utilizzo di lopinavir/ritonavir compresse non è controindicato in gravidanza. Kaletra® soluzione orale è controindicato nelle donne in gravidanza e nei bambini di età inferiore ai 14 giorni, a causa del possibile rischio di tossicità dell'eccipiente glicole propilenico.
Può essere prescritto o meno insieme ad altri farmaci?	Principali Interazioni (da scheda tecnica): Lopinavir e ritonavir sono entrambi inibitori di CYP3A, isoforma del citocromo P450. La co-somministrazione con altri medicinali metabolizzati principalmente da CYP3A può produrre un aumento delle concentrazioni plasmatiche di questi ultimi aumentandone gli effetti o gli eventi avversi. Considerate le numerose interazioni farmacologiche legate al citocromo P450 e ad altri meccanismi, in caso di politerapie è opportuno consultare il sito: https://www.covid19-druginteractions.org/.
Studi in corso in Italia	Si veda apposita sezione nel sito di AIFA https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/covid-19_sperimentazioni_in_corso_27.03.2020.pdf/b2391bac-7920-0945-51a1-66db453053cf
Bibliografia	Lopinavir/ritonavir Scheda tecnica: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kaletra-epar-product-information_it.pdf Kim Y et Al: Reversal of the Progression of Fatal Coronavirus Infection in Cats by a Broad-Spectrum Coronavirus Protease Inhibitor, PLoS Pathog. 2016 30;12(3). https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4814111/pdf/ppat.1005531.pdf Young B E et Al Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore Marzo 2020 https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762688 Jaegyun Lim et Al. Case of the Index Patient Who Caused Tertiary Transmission of Coronavirus Disease 2019 in Korea: the Application of Lopinavir/Ritonavir for the Treatment of COVID-19 Pneumonia Monitored by Quantitative RT-PCR Febbraio 2020 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7025910/ Ying-Hui Jin et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia. Military Medical Research 2020, https://doi.org/10.1186/s40779-020-0233-6 Cao B et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. NEJM 2020, march 18 DOI: 10.1056/NEJMoa2001282. https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2001282?articleTools=true